Histologische Veränderungen nach Bestrahlung bösartiger Geschwülste

---

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin.

Von

Bernhard Brecher
aus Kikol (Polen)

Tag der Promotion: 12. Juni 1918

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

1918

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Franz
Referent: Prof. Dr. Franz

Meiner lieben Frau

Es ist eine bekannte Tatsache, daß durch die Einwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf tierisches Gewebe weitgehende Veränderungen in demselben hervorgerufen werden. Seitdem diese eigenartige Wirkung der Strahlen bekannt geworden ist, war die Medizin bemüht, sich diese Kraft therapeutisch dienstbar zu machen und hat damit bereits, wie die Statistik lehrt, bedeutende Erfolge erzielt. Wie das nun nicht selten zu geschehen pflegt, wenn ein neues Heilmittel entdeckt wird, wurden auch hier anfänglich die Hoffnungen sehr hoch gespannt. Namentlich seitdem von einzelnen Autoren die Wirkung der Strahlen auf bösartige Neubildungen beschrieben worden ist, glaubte man, in der Bestrahlung einen mächtigen Bundesgenossen gefunden zu haben, der imstande sei, den Krebs, den Feind jedes Lebens, endgültig zu besiegen. Dieser anfänglichen Begeisterung von seiten der Aerzte für die Aktinotherapie folgte bald, als Mißerfolge bekannt wurden, die Enttäuschung. Noch heute sind die Forscher in zwei Gruppen geteilt. Während die einen auf die therapeutische Kraft der Strahlen schwören, verhalten sich die anderen der Strahlentherapie gegenüber ablehnend. Dieser verschiedene Standpunkt der Forscher wird nicht wunder nehmen, wenn man bedenkt, daß die letzte Ursache der Strahlenwirkung auf Zelle und Organismus trotz reicher Studien auf diesem Gebiete ein noch ungelöstes Problem darstellt. Früher glaubte man, die Strahlenwirkung auf einen chemischen Vorgang — Reduktion, Oxydation — zurückführen zu müssen. Butcher (1) zieht zur Erklä-

rung die physikalischen Gesetze der Diffusion und Osmose heran.

In neuerer Zeit vertrat Bordier (2) die Ansicht, daß wir es bei der Strahlenwirkung mit einer molekularen Dissoziation zu tun hätten, welche in den kolloidalen Eiweißkörpern tiefgreifende Veränderungen hervorrufe. Weinbrenner (3) und Wickham (4) lehren:

„Jeder Strahl, der eine Zelle trifft, übt eine Einwirkung auf diese Zelle aus. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Störung des „physikalisch-chemischen Milieus", in dem die Zelle ihr Leben einrichtet, eine Störung, welche die biologischen Erscheinungen verändert, die in der Zelle vor sich gehen und ihr vitales Gleichgewicht modifiziert." Paul Lazarus (5) stellte eine Bioelektronentheorie auf, nach der die höheratomigen und mineralischen Gewebsbestandteile die Hauptempfänger, Umformer u. Träger der strahlenden Energie sind. Bekannt ist die von Schwarz (6) aufgestellte Lezithinhypothese. Nach diesem Autor soll durch die Strahlenwirkung auf die Zelle aus dem in letzterer enthaltenen Lezithin Cholin frei werden, welches ein Protoplasmagift darstellt und eine eiweißlösende und zerstörende Wirkung ausübt. Diese Theorie wird durch Experimente zahlreicher Autoren (Werner (7), Müller (8) u. a. m.) gestützt, welche nach Injektion von Cholin in den verschiedenen Organen der Tiere Veränderungen nachweisen konnten, die eine große Aehnlichkeit mit den durch Strahlen hervorgerufenen haben.

Der Schwarzschen Auffassung, welche den Angriffspunkt der Strahlen in das Lezithin verlegt, wird von O. Hertwig (9) entschieden widersprochen. Hertwig bestrahlte isoliert Samen- und Eizelle vor der Kopulation und brachte dann einerseits die bestrahlte Eizelle mit einer normalen, nicht bestrahlten Samenzelle, andererseits die bestrahlte Samenzelle mit einer normalen, nicht bestrahlten Eizelle in Verbindung.

In beiden Fällen war der Erfolg der gleiche, nämlich es traten in den folgenden Entwickelungsstadien der so in Verbindung gebrachten Zellen jene Veränderungen auf, welche Hertwig als charakteristisch für die Strahlenwirkung ansieht. Daraus folgert Hertwig, daß das Radium in erster Linie auf die Kernsubstanz, die bei der Vermehrung der Zellen die Hauptrolle spielt, wirkt. Durch diese Annahme erklärt sich aber auch leicht die gleiche Wirkung bei den Kopulationen mit verschieden radiumkranker Komponente. Denn, wie wir aus dem Befruchtungsprozeß wissen, treten im Keimkern des befruchteten Eies äqualente Mengen von mütterlicher und väterlicher Kernsubstanz zu einer gemischten Anlage zusammen. Die aus der Amphimixis hervorgegangenen Kerne bestehen somit aus je einer Komponente gesunder und einer Komponente radiumkranker Substanz. „Da liegt es denn auf der Hand, daß es keinen großen Unterschied für den Ausfall des Entwickelungsproduktes ausmachen kann, ob die gesunde oder radiumkranke Substanz vom Ei- oder Samenkern abstammt." Dagegen müßte nach der Lezithinhypothese die Bestrahlung der unendlich lezithinreicheren Eizelle einen viel größeren Effekt haben, als die der kleinen Samenzelle. So kommt denn Hertwig zu dem Schluß, daß die Elemente des Zellkerns, die Chromosomen, den Angriffspunkt der Strahlen bilden, unter deren Einwirkung das Wachstum der Zelle in charakteristischer Weise verlangsamt bzw. vollständig gehemmt wird. Diese Hertwigsche Auffassung von der nukleotropen Strahlenwirkung, die in seinen geistreich angestellten Versuchen eine beweiskräftige Stütze findet, ist in der Tat überzeugend. Ob aber seine Theorie imstande ist, alle jene Vorgänge, welche unter der Strahlenwirkung im Gewebe sich abspielen, hinreichend zu erklären, läßt sich vorläufig noch nicht mit Bestimmtheit bejahen.

Im folgenden soll nun von den mannigfachen Veränderungen, welche unter dem Einfluß der strahlenden Energie

sowohl im normalen wie im pathologischen Gewebe sich vollziehen, die Rede sein. Es sei mir gestattet, zunächst einen kurzen Ueberblick über die hierüber in der Literatur niedergelegten Resultate zu geben, um dann auf die mir aus der Frauenklinik der Charité (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Franz) zur Verfügung stehenden Fälle näher einzugehen.

Die größte Einwirkung haben die Strahlen auf die blutbildenden Organe. Heineke (10) hat als erster darauf hingewiesen. Er bestrahlte eine Reihe von Meerschweinchen, die meist nach 8—14 Tagen eingingen. Die mikroskopische Untersuchung der Milz ergab einen auffälligen Befund: enorme Vermehrung des Pigments, welches in Schollen zwischen den Pulpazellen intrazellulär gelagert ist. Schwund der normalerweise bei der Mäusemilz vorkommenden Riesenzellen, Rarefizierung der Milzpulpa, sowie eine Verminderung der Zellen innerhalb der Follikel. Während jedoch die Pigmentanhäufung und die Rarefizierung der Milzpulpa erst nach intensiver und lange dauernder Bestrahlung auftritt, ist der Untergang der Milzfollikel bereits wenige Stunden nach der Bestrahlung zu konstatieren und erreicht in der 4.—24. Stunde seinen Höhepunkt. Auch Georg Fromme (11) konnte bei seinen Untersuchungen — er bestrahlte Meerschweinchen und Mäuse — die stärksten Veränderungen in der Milz feststellen, nämlich: Schwund der Malpighischen Körperchen, Schwinden der Lymphozyten, Auftreten von zahlreichen Haemosiderinzellen und mit Trümmern von zugrundegegangenen roten Blutkörperchen beladenen Phagozyten sowie Kolloidzellen. Aehnlich ist der mikroskopische Befund, den Gudzent und Levy (12) bei ihren mit Röntgen- und Radiumstrahlen, sowie mit Thorium X behandelten Tieren erheben konnten. Auch sie fanden die Follikel bedeutend zellarmer als normal, das Pulpagewebe rarefiziert und reichliche Pigmentanhäufung. Die roten Blutkörperchen fehlten fast vollständig.

Nächst den blutbildenden Organen sind die Geschlechtsdrüsen am meisten radiosensibel. Schiffmann (13) untersuchte die Veränderungen am Meerschweinchenovarium nach Radium- und Mesothoriumbestrahlung. Er stellte eine außerordentlich intensive und charakteristische Schädigung des Eierstockgewebes fest. Die größten Veränderungen weisen die reifen Follikel auf. Unter Schwinden der Granulosa- und Eizellen werden sie zu einem zystenartigen Gebilde umgewandelt. Die Granulosazellen zeigen an manchen Stellen Quellung des Protoplasmas, meist jedoch Veränderungen des Kernes, welcher in einzelne Partikelchen zerfällt. Die Wandung dieser zystenartigen Follikel wird von langgestreckten Zellen mit spindeligen Zellkernen gebildet. Die Eizelle ist in eine schollige Masse umgewandelt, die meistens von einer eosinrot gefärbten hyalinen Membran umgeben ist, welche nach Schiffmanns Ansicht die veränderte Zona pellucida darstellt.

Im Gegensatz zu den äußerst radiosensiblen Follikeln ist das Keimepithel den Strahlen gegenüber sehr resistent. Irgendwelche Veränderungen konnte Verfasser an demselben nicht feststellen. Was die Zwischenzellen betrifft, über deren Schädigung durch Strahlen keine einheitliche Meinung unter den Autoren herrscht, so ist Verfasser nicht in der Lage, ein bestimmtes Urteil zu fällen, da die im Verlaufe seiner Versuche aufgetretenen Alterationen an den Zwischenzellen weder charakteristisch genug noch so konstant waren, daß sie eine Schlußfolgerung zuließen.

Aehnliche Veränderungen an bestrahlten Ovarien werden von den französischen Autoren Levant und Lacassagne (14) angegeben. An einem reichen Material — sie untersuchten die Ovarien von 27 bestrahlten Kaninchen an mehr als 15 000 Schnitten — konnten sie feststellen, daß die ersten Veränderungen an den Follikeln auftreten, die nach zirka 14 Tagen einer völligen Degeneration anheimfallen. Im zweiten Stadium (2.—4. Monat) findet eine Rückbildung der in-

terstitiellen Drüse statt und im dritten Stadium erfolgt wiederum eine relative Reparation: die nicht zerstörten Follikel beginnen von neuem zu wachsen, und es kommt zur Bildung einer neuen interstitiellen Drüse. Am meisten refraktär den Strahlen gegenüber verhalten sich die Primärfollikel, sowie das Corpus luteum. Auch Halberstädter (15) konnte durch Bestrahlung die Follikel in den Ovarien zur völligen Verödung bringen.

Ueber die Einwirkung der Strahlen auf die männlichen Geschlechtsdrüsen hat Albers-Schoenberg (16) als erster interessante Mitteilungen gemacht. Er bestrahlte männliche Kaninchen und Meerschweinchen und konnte bereits nach einer Bestrahlungsdauer von 370 Minuten die Vernichtung der Spermatozoen konstatieren. Aehnlich berichtet Fromme (l. c.) über das vollständige Fehlen der Spermatozoen bei seinen bestrahlten Meerschweinchen.

Im Einklang mit diesen Befunden stehen die Angaben Simmonds (17), welcher die hohe Empfindlichkeit der Samenbildungszellen betont. Auch die Leidigschen Zwischenzellen erleiden nach diesem Autor unter der Strahlenwirkung gewisse Veränderungen, die in einer deutlichen Vermehrung und Hypertrophie derselben bestehen. Die Sertolischen Stützzellen bleiben unbeeinflußt. Ebenso stellten Rost und Krüger (18) fest, daß durch die Bestrahlung des Hodens vor allem die samenbereitenden Zellen geschädigt werden, so daß es schließlich zur Sistierung der Spermiogenese kommt. Die Sertolischen Stützzellen zeigen auch nach diesen Autoren eine hohe Widerstandskraft. Dagegen konnten sie die von Simmonds zuerst angegebene Vermehrung der Leidigschen Zwischenzellen nicht nachweisen.

Die Veränderungen der parenchymatösen Organe bestehen nach Gudzent (l. c.) im wesentlichen in einer bedeutenden Hyperaemie, die einen solchen Grad erreichen kann, daß es beispielsweise in der Leber „zur richtigen Atrophie

der Leberzellbalken kommt". Die Nebenniere weist Blutungen in der Rinde, resp. im Mark auf. Die Kernfärbung in der Niere ist gut erhalten. Die Hyperaemie der Leber wird auch von Fromme (l. c.) bestätigt; weiter fand er in der Leber degenerative Veränderungen des Protoplasmas und des Kerns, der bald eine erhöhte, bald eine herabgesetzte Färbbarkeit aufweist; zuweilen findet sich Doppelkernigkeit. An der Herzmuskulatur der bestrahlten Axolotln konnte Fromme Schwund der Querstreifung feststellen.

Wie aus den angeführten Befunden hervorgeht, stehen die blutbildenden Organe in bezug auf Strahlenempfindlichkeit an erster Stelle. Die bedeutsamen Veränderungen derselben unter dem Einfluß der Strahlenwirkung kommen aber auch im zirkulierenden Blute in charakteristischer Weise zum Ausdruck. Vor allem sind es die weißen Blutkörperchen, die qualitativ wie quantitativ sich verändern. Heineke (19) stellte bei seinen Tierexperimenten eine starke Verminderung der Leukozyten bis unter 1000 fest, wobei oft die Lymphozyten vollständig aus dem Blute schwanden, während die Polynukleären unverändert blieben.

Helber und Linser (2) fanden in Uebereinstimmung mit Heineke, daß die Lymphozyten zuerst geschädigt werden. Diese unter der Strahlenwirkung zustande kommende Hypoleukozytose wird von vielen Autoren bestätigt. (Jagic (21), Bouchard, Curie und Balthazard (22), Treber (23).)

Aubertin und Delamosse wiesen 1908 nach, daß die Bestrahlung zuerst eine rasch vorübergehende Leukozytose hervorruft, der dann eine länger dauernde Leukopenie folgt.

Interessant sind die Untersuchungen Wöhlers (24). Er stellte fest, daß zirka ½ Stunde nach einer nur 2 bis 3 Minuten währenden Bestrahlung von nicht blutkranken Menschen eine leichte Vermehrung der weißen Blutkörperchen auftritt. Die Leukozytose nimmt bis ungefähr 8 Stunden

nach der Bestrahlung zu und erreicht am Ende dieser Zeit ihren Höhepunkt. Auf diese Hyperleukozytose folgt ein allmähliches Absinken der Zahl der weißen Blutkörperchen bis schließlich nach 24 Stunden wieder der normale Wert erreicht ist. Gudzent (25) erzielte durch Injektion minimaler Dosen von Thorium X eine Hyperleukozytose, der eine leichte Leukopenie und auf diese wiederum eine schnelle Rückkehr zur Norm folgte. Bei größeren Dosen trat eine ausgesprochene fortschreitende Leukopenie zutage. Qualitativ beobachtete er eine Verminderung der Lymphozyten. Nach Arnold (26) reagiert der menschliche Organismus auf die Tiefenbestrahlung mit einer Alteration der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und zwar mit einer Zunahme derselben. Diese jedoch kommt durch Vermehrung der Lymphozyten zustande, während die neutrophilen Leukozyten vermindert sind.

Schweitzer (27) konstatierte eine mäßige Leukozytose, der ein Leukozytensturz folgte. Morphologisch tritt nach längerer Bestrahlung eine Hypoleukozytose der Neutrophilen zusammen mit einer Lymphozytose auf.

Nürnberger (28) wiederum fand nach der Bestrahlung eine Hyperleukozytose, die nach 8 Tagen zur Norm zurückkehrte. In Bezug auf das Verhalten der einzelnen Leukozytenkomponenten sagt er: „Entweder unmittelbar im Anschluß an die Bestrahlung oder nach 2—3 tägiger Latenzzeit erfolgt ein akuter Anstieg der Gesamtleukozyten und Neutrophilen, kombiniert mit einem Schwund der Lymphozyten. Nach ein bis zwei Tagen fallen die Gesamtleukozyten und Polynukleären auf normale bis subnormale Werte ab unter gleichzeitigem Anstieg der Lymphozyten, und erst nach 6—8 Tagen, vom Tage der Bestrahlung ab gerechnet, ist der Blutprozeß abgelaufen."

Gegen diese starke Beeinflussung der weißen Blutkörperchen durch Bestrahlung tritt die der roten Blutkörper-

chen ganz zurük. Nach den Angaben der meisten Autoren werden die roten Blutkörperchen gar nicht oder nur unbedeutend beeinflußt. (Heineke (l. c.), Jagic (l. c.), Nürnberger (l. c.), Soper (29), Krause und Ziegler (30), Wöhler (l. c.), Heimann (31).)

Kolde und Martens (32) dagegen fanden nach der Bestrahlung „stets einen Zerfall der roten Blutkörperchen". Dieser Zerfall soll nach ihnen proportional sein der Dauer der Bestrahlung, sowie der Stärke der verwandten Präparate. Die Zerstörung der roten Blutkörperchen setzt sich auf mehrere Tage fort und erreicht am 3. Tage den tiefsten Punkt. Endlich stellten Brill und Zechner (33), welche mit Injektion von Radiumchlorid-Lösungen experimentierten eine Zunahme der Zahl der Erythrozyten bis zu 13 000 000 pro cbmm fest.

Der Haemoglobingehalt nimmt je nach dem Verhalten der roten Blutkörperchen ab oder zu.

Wie aus dem Erörterten hervorgeht, werden nicht alle Gewebselemente in gleicher Weise von den Strahlen beeinflußt. Während beispielsweise die roten Blutkörperchen durch die Strahlenwirkung nur unbedeutend oder gar nicht sich verändern, erleiden die weißen Blutkörperchen, sowie die Geschlechtsdrüsen nach den übereinstimmenden Angaben zahlreicher Autoren durchgreifende Veränderungen. Diese Tatsache wird nun so erklärt, daß die Strahlen auf gewisse Bestandteile des tierischen Gewebes eine besondere „elektive" Wirkung ausüben. Auf diese elektive Strahlenwirkung werden vor allem die Veränderungen, welche die Karzinome unter dem Einfluß der strahlenden Energie erfahren, zurückgeführt. Daß mit der elektiven Wirkung die Tatsache nur umschrieben, nicht aber erklärt wird, ist klar. Immerhin steht fest — wenigstens nach der bei weitem größeren Anzahl der Autoren —, daß junge, in ihrer Entwickelung noch befindliche Zellen in weit höherem Maße von den Strahlen be-

einflußt werden als solche, die ihre physiologische Reife bereits erreicht haben. Das führte zu dem von Bergonié und Tribondeau (34) aufgestellten, jetzt fast allgemein anerkannten, Gesetz über die elektive Strahlenwirkung. Dasselbe lautet: „Die Sensibilität einer Zelle ist um so größer,

1) je intensiver ihre reproduktive Tätigkeit ist,
2) je länger ihr karyokinetisches Werden ist,
3) je weniger ihre Morphologie und ihre Funktion fixiert sind."

Im Gegensatz hierzu behauptet v. Hansemann (35), daß durch Aktinobehandlung ältere Geschwulstzellen leichter zerstört werden, als die eben aus der Teilung hervorgegangenen jungen. Man solle daher die jungen Zellen erst alt werden lassen ,um sie dann mit Erfolg angreifen zu können. Ebenso sind nach Hirsch (36) die Tumoren mit höher differenzierten Zellen radiosensibler als die Geschwülste, welche aus jungen, wenig ausgereiften Zellen sich zusammensetzen.

Welches sind nun die Veränderungen, die die Karzinome unter dem Einfluß der Strahlenwirkung erfahren? Eine große Anzahl von Autoren haben sich in der Fachliteratur mit dieser Frage beschäftigt.

Wickham (37) fand, daß die Karzinomzellen nach einer kurzen Latenzperiode eine bedeutende Volumvermehrung erfahren. Der Zellkern nimmt eine monströse, häufig vielgelappte Form an, dessen Nukleolen hypertrophisch sind, während das Chromatin entweder zerstreut oder zusammengeballt ist. Zahlreiche Verhornungen. Im Stroma finden sich reichlich junge Bindegewebselemente und Fibroblasten. Schließlich kommt es durch Zytolyse und Phagozytose zur völligen Zerstörung der Zellen. Außerdem findet sekundär Wucherung des Bindegewebes statt, welches die aus degenerierten Zellelementen bestehenden Lobuli auseinandersprengt oder abschnürt und somit ihren Untergang end-

gültig besiegelt. An Stelle des Krebses ist ein zellreiches Narbengewebe entstanden.

Ritter und Lewandowski (38) geben folgende Beschreibung von der Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Karzinomgewebe: Das Protoplasma der einzelnen Zellen fließt zu einer zusammenhängenden Masse zusammen, in der hie und da Vakuolen auftreten. Die Kerne verlieren die Möglichkeit, sich gut zu färben. Die scharfe Grenze zwischen Krebsepithel und Stroma geht verloren, die epithelialen Zellen weisen zahlreiche Einbuchtungen auf, in denen teils Leukozyten, teils Bindegewebszellen eingebettet liegen. In einem späteren Stadium findet man die Leukozyten und Bindegewebszellen auch zwischen den Epithelien der Krebszapfen, so daß diese auseinandergesprengt werden. Auftreten von Riesenzellen. Schließlich ist in einem weiteren Stadium von Krebszellen nichts mehr nachweisbar.

Nach Haendly (39) sind die charakteristischen Veränderungen, welche das Krebsgewebe unter der Strahlenwirkung erleidet, folgende: Die Krebszellen nehmen einen mehr platten, epithelartigen Charakter an und sehen wie gequollen aus. Der Kern wird bläschenförmig, ungleich färbbar, bald hyperchromatisch, ohne feinere Struktur, bald hypochromatisch mit ein oder zwei dunkel tingierten Körnchen und feinem Chromatinnetz.

Auch das Protoplasma zeigt verschiedene Färbbarkeit, bald ist es dunkel tingiert, bald erscheint es blaß und mit Vakuolen durchsetzt. Ferner Schwund der Kernteilungsfiguren, Neigung zur Verhornung und Riesenzellenbildung. Manchmal kommt es zu einem Konfluieren der Zellen derart, daß die einzelnen Zellgrenzen völlig verwischt werden und syncytiumartige Gebilde entstehen. Im weiteren Verlauf der Strahlenbehandlung tritt die Zellschädigung immer mehr in den Vordergrund. Man findet Zellen, bei denen der Kern bald vollständig fehlt — Karyolyse, bald in Gestalt von klei-

nen dunklen Körnchen noch vorhanden ist — Pyknose. In anderen Fällen wieder ist das Protoplasma der am meisten betroffene Teil: es weist zahlreiche Vakuolen auf und hat einen unregelmäßigen „angefressenen“ Rand. Diese Veränderungen führen schließlich zu einem vollständigen Zerfall der Zellen, deren Reste oft der Verkalkung anheimfallen. Hand in Hand mit diesen Zellveränderungen geht eine Bindegewebswucherung einher, es treten reichlich Leukozyten und große Rundzellen auf, die zwischen die untergehenden Krebszellen eindringen. Phagozyten besorgen die Fortschaffung der Zelltrümmer. Im übrigen Bindegewebe tritt eine zunehmende Sklerosierung und schließlich hyaline Degeneration auf.

Klein und Dürck (40) schildern die Veränderungen folgendermaßen: Die Protoplasmaleiber der aus ihren Verbänden bereits mehr oder weniger isolierten Epithelzellen werden von Freßzellen — fragmentierten Leukozyten — „benagt“. Auf diese Weise entstehen an den Zellen „lakunäre Arrosionen und festonartig begrenzte, nach innen konkave Substanzverluste“. In einem maschenartigen Netz von kernarmem Bindegewebe liegen meist rundliche oder ovale Protoplasmaklümpchen, die sämtlich mehrere Kerne erkennen lassen, während das Protoplasma selbst eine homogene, keine Granulierung aufweisende Masse darstellt. Am Rande des Protoplasmas finden sich bisweilen randständige Vakuolen und „offenbar aus der Eröffnung von solchen hervorgegangene festonartige“ Begrenzungslinien. Die zwischen der Peripherie dieser Gebilde und den sie umgebenden Bindegewebsfasern meist vorhandenen leeren Zwischenräume werden von den Verfassern als artifizielle, durch Schrumpfungsvorgänge bei der Härtung entstandene sogenannte „Schrumpfräume“ aufgefaßt. Die in diesen Protoplasmaklümpchen stets vorhandene Mehrzahl von dunkel granulierten, mit einem reichlichen Chromatinnetz versehenen Ker-

nen verleihen ersteren den Charakter von „Riesenzellen oder Polykaryozyten". Was die Lagerung der Kerne in diesen Protoplasmaklümpchen betrifft, so sind sie bald randständig, bald im Zentrum gelegen, an einen Pol gedrängt, oder endlich sie „scheinen den größten Teil des umgebenden Protoplasmaklümpchens auszufüllen". Diese syncytialen Gebilde stellen in toto Conglomerate dar und sind offenbar aus einem „Ineinanderfließen praeexistenter und ehemals getrennt gewesener Zellindividuen" entstanden. Sie sind daher im Gegensatz zu den durch fortgesetzte Teilung eines ursprünglich vorhanden gewesenen Kernes in einer Zelle entstandenen Proliferationsriesenzellen als „Konglutinationsriesenzellen" zu bezeichnen. „Jede Riesenzelle entspricht dem Inhalt einer Krebsalveole" und verdankt ihre Entstehung dem allmählich wuchernden, schrumpfenden und sich kontrahierenden Bindegewebe, wodurch ein konzentrischer Druck auf die ursprünglich getrennten Zellen ausgeübt wird.

In seinem Referat „über den gegenwärtigen Stand der Strahlenbehandlung" gibt uns O. v. Franqué (41) an der Hand von mikroskopischen Präparaten eine anschauliche Schilderung von der Beeinflußbarkeit des Karzinoms durch Strahlen. Vor allem demonstriert er uns die ungleichartige Beeinflussung. Während in einem Fall neben nekrotischen Partien noch gut erhaltene Krebsnester zu finden sind, zeigen die Präparate eines anderen Falles sämtliche Krebnester in völliger Auflösung: die verschiedensten Stadien des Zell- und Kernzerfalls sind deutlich erkennbar. Und endlich zeigt er uns an einem dritten Fall die vollständige Heilung des Krebses, an dessen Stelle das mikroskopische Präparat nur noch Granulationsgewebe erkennen läßt.

Aschheim und Meidner (42) berichten gleichfalls über mikroskopische Befunde einer großen Anzahl von mit Mesothor behandelten Gebärmutterkrebsen. Die durch Probe-

exzisionen gewonnenen Resultate fassen sie, wie folgt, zusammen: Kurze Zeit nach der Behandlung tritt Quellung der Zellen mit gleichzeitiger Vakuolenbildung am Protoplasma auf. Hypochromasie und Zerfall der Kerne. Im Bindegewebe die verschiedensten Formen junger Granulationszellen. Bei weiterer Behandlung: Sprengung der Krebsalveolen durch eindringende Leukozyten und Granulationszellen, Konfluieren von mehreren Zellen, Zytophagie der kernlosen Protoplasmahaufen durch Leukozyten und Fremdkörperriesenzellen bindegewebiger Herkunft; schließlich resultiert ein Granulations- und Bindegewebe, in dem nichts Karzinomatöses zu finden ist. Also: Degeneration der Zellen, Fortschaffung deren Trümmer durch Phagozyten und Ersatz des Karzinomgewebes durch ein Granulations- und Bindegewebe sind nach diesen Autoren die hauptsächlichsten Veränderungen, welche die Karzinome unter der Einwirkung der Strahlen erleiden.

Ich gehe nun zur histologischen Beschreibung von 7 Fällen von maligner Gebärmuttergeschwulst nach Behandlung mit Radium- und Röntgenstrahlen über. Sämtliche Fälle — 6 Karzinome, 1 Sarkom — stammen, wie eingangs erwähnt, aus der Frauenklinik der Charité. Es standen mir von den betreffenden Fällen mikroskopische Präparate zur Verfügung, die zum größeren Teil von den nach der Bestrahlung operativ entfernten Uteris, zum kleineren Teil von Sektionspräparaten stammen. Zur besseren Illustration der Fälle werde ich gelegentlich auch den makroskopisch vor und nach der Bestrahlung erhobenen Befund mitteilen.

Fall 1. Frau Gertrud C., 40 Jahre alt, Carcinoma cervicis, an der Grenze der Operabilität, fast inoperabel. Aus der Vorgeschichte ist zu erwähnen: Pat. ist seit dem 18. Lebensjahr normal menstruiert; 6 Partus. Seit zirka 8 Monaten unregelmäßige Blutungen. Die vaginale Untersuchung ergibt: An Stelle der Portio findet sich am Ende der verkürzten Scheide eine knollige Geschwulstmasse, die auf Kontakt blutet und auf alle Scheidenwände ringförmig übergreift. Corpus uteri nach links geneigt, in Mittelstellung. Beim Einstellen mit dem Spekulum sieht man hinter einem derben wulstigen Ring von Markstückgröße im hinteren Scheidengewölbe in einen Geschwulstkrater hinein. Vom Rektum aus fühlt man die Parametrien, die in den seitlichen Partien noch frei sind. Der Tumor selbst beträgt noch nicht Mandarinengröße. Es werden der Patientin in etwa 5 wöchentlichen Intervallen je 75 mmg Radium jedesmal auf 24 oder 36 Stunden in den Krater eingeführt. Sie erhielt auf diese Weise im ganzen 7 200 mmg Stunden. Zirka 2 Monate nach der letzten Bestrahlung wird folgender Befund erhoben: Der Uterus ist normal groß, hat eine normale Portio; beim Versuch, die Portio einzustellen, zeigt sich, daß die Scheide jetzt nach obenhin trichterförmig verengt ist. Die Scheidengewölbe fehlen, vor allem ist das hintere abgeplattet. Nach weiteren zwei Monaten ist schließlich der Tumor vollständig geschwunden. Das Ca. erscheint zur Zeit geheilt. Patientin fühlt sich wohl und hat seit der letzten Bestrahlung 5 Pfund zugenommen. Nach zirka 9 Monaten kommt sie jedoch wegen neuerlicher Blutungen wieder zur Aufnahme. Am Tage nach der Aufnahme wird bei der Patientin wegen der Unzuverlässigkeit des radiotherapeutischen Erfolges in diesem Falle die Operation (Wertheim) ausgeführt.

Die mikroskopische Untersuchung des exstirpierten Uterus ergibt: In den durch die ganze Uteruswand gelegten Schnitten ist nichts Karzinomatöses zu sehen. Das Muskelgewebe ist stellenweise unterbrochen und durch Narbengewebe ersetzt. Einzelne Zervixdrüsen sind auffallend in die Tiefe verlagert. An andern Stellen normal geformte nekrotische Schleimhaut des Kavums. In den Iliakaldrüsen dagegen alveolär angeordneter Plattenepithelkrebs. Das Epithel der Zervikal-

drüsen hat seinen normalen Charakter verloren und zeigt an vielen Stellen vakuoläre Degeneration, an anderen Stellen ist es vollkommen zrgrunde gegangen. Keine gröbere Zellinfiltration im Gewebe. Einige Drüsen sind sehr stark erweitert und mit geronnener Masse und Eiter gefüllt. Das Epithel hat sich zum Teil abgestoßen. Auffallend ist die ungeheuer blasse Färbung von Protoplasma und Kern, wobei das Protoplasma ebenso stark gefärbt ist wie der Kern, der häufig nur durch eine hyaline Membran gegen das Protoplasma sich abgrenzen läßt. Der Inhalt der einzelnen Alveolen erweckt gelegentlich den Eindruck einer durch Zusammenschmelzung der Zellen entstandenen homogenen Masse. In diesen Partien fehlen selten die deutlichen Zeichen der Pyknose. Kernteilungsfiguren ziemlich normal, nur daß sie nicht gerade häufig sind und in den nekrotischen Partien fast vollständig fehlen.

Fall 2. Frl. Emma C., 56 Jahre alt, aufgenommen am 19. 12. 1916. Operabeles Portio-Karzinom. Anamnestisch: Patientin ist seit dem 12. Jahr regelmäßig menstruiert. L. M. mit 50 Jahren. 1 Partus. Seit dem 1. 5. blutet Patientin mit Unterbrechungen von zuerst 5 Wochen, dann 14 Tagen, zuletzt 8 Tagen. Patientin wurde am 19. 12. 16 mit 200 mmg Radium 10 Stunden lang, am 24. 2. 17 mit 100 mmg Radium 20 Stunden, ebenso am 28. 4. 17 25 Stunden und endlich am 4. 7. 17 mit 100 mmg Radium bestrahlt. Sie erhielt somit im ganzen 9000 mmg Stunden. Der Tumor ging auf die Bestrahlung hin gut zurück. Es erschien die Patientin nach der letzten Bestrahlung als geheilt. Die Zervix fühlte sich nicht mehr breiter als normal an. Bei der nach einigen Monaten erfolgten Nachuntersuchung wurde wiederum eine beträchtliche Verdickung der Zervix festgestellt. Ein kleines, am Orificium externum zurückgebliebenes Ulkus hatte sich wieder in einen großen tiefen Krater verwandelt. Es wurde daher beschlossen, von weiterer Strahlenbehandlung abzusehen und zur Totalexstirpation nach Wertheim zu schreiten. Die mikroskopische Untersuchung des exstirpierten Uterus ergibt: Alveolaerer Plattenepithelkrebs. Durchweg gute Kernfärbung, sehr reichliche Kernteilungsfiguren. Es findet sich nirgends eine wesentliche Form der Degeneration.

Fall 3. Klara L., 39 Jahre alt, aufgenommen am 23. 12 16. Carcinoma cervicis. Vorgeschichte: Mit 12 Jahren zum erstenmal menstruiert. Seit Juni 1916 unregelmäßige Blutungen. Es handelt sich um eine Frau in leidlichem Ernährungs- und Kräftezustande. Die Portio ist beweglich, stark verdickt; sie wird von einem etwa Fünfmarkstück großen Krater eingenommen, der auf die geringste Berührung heftig blutet. Patientin wird mit 100 mmg Radium 48 Stunden lang bestrahlt. Ende Februar 1917 wird sie entlassen. Patientin hat sich fast 1 Jahr der ihr dringend anempfohlenen Nachuntersuchung entzogen, da sie sich angeblich wohl fühlte. Im November 1917 kommt sie jedoch wegen neuerlicher Blutungen zur Aufnahme. Von der Zervix ragt in den Scheidengrund hinein ein über wallnußgroßer, auf Kontakt blutender Tumor. Operation. Die mikroskopische Untersuchung des exstirpierten Uterus ergibt: Krebszapfen gut erhalten. Im Zentrum der großen Krebsnester treten uns unscharf begrenzte, blasser gefärbte Partien entgegen. Hochgradige Polymorphie der Zellen. Bei der Durchmusterung mehrerer Gesichtsfelder findet man ab und zu Zellen mit vakuolär degeneriertem Protoplasma.

Das Bindegewebe ist nicht wesentlich vermehrt.

Fall 4. Antonie B., 42 Jahre alt, aufgenommen 14. 9. 17. Carcinoma cervicis inop. Vorgeschichte: Seit dem 14. Lebensjahre regelmäßig menstruiert. Ein Partus. Seit Ostern hat Patientin langdauernde Perioden und zwischendurch unregelmäßige Blutungen. Starke Abmagerung. Patientin sieht sehr anaemisch aus, befindet sich aber in noch leidlichem Ernährungszustand. Der Uterus ist stark vergrößert, auch das Korpus bedeutend größer als normal. An Stelle der Portio und der Zervix ein übermandarinengroßer Tumor, der an der der Scheide zugekehrten Seite in der Ausdehnung eines ganzen Handtellers ulzeriert ist. Die Ulzeration greift auf alle Scheidenwände über. Die Parametrien sind frei, so daß der Uterus ganz gut beweglich ist. Doch fühlt man in der Gegend des hinteren Ansatzes des linken Douglasbandes einen haselnußgroßen unbeweglichen Knoten. Patientin wird mit Röntgenstrahlen behandelt, die Behandlung muß jedoch zeitweise wegen schlechten Allgemeinbefindens der Patientin und Ver-

minderung der Leukozyten bis auf 2200 unterbrochen werden. Am 10. 12. 17 wird sie als gebessert entlassen, kommt jedoch am 8. 1. 18 wieder zur Aufnahme. Am 28. 1. 18 Exitus. Die Sektion ergibt: Ca. portionis uteri mit ausgedehnten Infiltrationen und Metastasenbildungen in den benachbarten Organen. Das mikroskopische Präparat zeigt folgendes Bild: Die Zervikaldrüsen haben normalen Bau, nur sind die Epithelien meist schwach gefärbt. Oft sind die Drüsen erweitert und mit Eiter gefüllt. Die Zellnester als solche sind gut erkennbar, jedoch liegen die Krebszellen weit auseinander und haben in der Mehrzahl eine längliche Form. Das Protoplasma ist reichlich mit Vakuolen durchsetzt. Nur wenige gut erhaltene Kerne, die meisten sind in kleine Partikelchen zerfallen. Ab und zu Riesenzellen. Das Bindegewebe ist beträchtlich vermehrt, was besonders schön an den nach van Gieson gefärbten Präparaten hervortritt. Man hat in der Tat den Eindruck als ob die Krebsnester durch das Bindegewebe „abgeschnürt“ werden.

Fall 5. Frau N., 51 Jahre alt, aufgenommen am 6. 12. 17. Inop. Korpus-Sarkom. Vorgeschichte: Patientin ist seit dem 15. Jahr regelmäßig menstruiert, hatte 7 Partus. Ihre jetzige Erkrankung datiert vom Februar d. Js., wo sie stark zu bluten anfing und zeitweise bröcklige Massen verlor. Patientin hat eine gelblich-blasse Gesichtsfarbe und befindet sich in elendem Ernährungszustande. Am 10. 12. 17 Bestrahlung mit 100 mmg Radium 20 Stunden lang. Am 26. 12. 17 geht Patientin unter den Erscheinungen einer diffusen Peritonitis ein. Der aus der Sektion gewonnene Uterus ergibt folgenden mikroskopischen Befund: Spindelzellensarkom. Protoplasma und Kern durchweg gut gefärbt. An manchen Stellen liegen die Zellen etwas weit auseinander, nirgends jedoch ist die Zwischensubstanz besonders stark entwickelt. Irgend welche Degenerationserscheinungen sind nicht wahrnehmbar.

Fall 6. Frau Erna G., 44 Jahre alt, aufgenommen am 14. 5. 17. Ca. im kleinen Becken. Seit dem 14. Lebensjahr regelmäßig menstruiert. Vor 6 Jahren Eierstocksentzündung. Seit 14 Tagen Schmerzen in der rechten Unterbauchgegend, ziehende Schmerzen im linken

Oberschenkel. Patientin wird mit Röntgenstrahlen behandelt und zwar wurde sie im ganzen 6½ Stunde lang bestrahlt. Am 21. 8. Exitus. Die Sektion ergab: Krebsige Durchwachsung des kleinen Beckens. Die mikroskopische Untersuchung stellt fest: typischer Plattenepithelkrebs mit außergewöhnlich starker Verhornung. Scharf abgeschnittene Muskelbündel wechseln mit strafffaserigem Bindegewebe ab. Auf große Flächen hin ist das in der Hauptsache retikulär angeordnete Ca. in breiten Lagen hyalin degeneriert. Die hyalinen Schollen weisen hier zwischen sich nur Reste von Kernen auf. Die Degeneration erstreckt sich nicht nur auf die Zentren der Stränge, sondern bezieht sich an diesen Stellen auch auf die ganze Masse der Alveole.

Fall 7. Frau Marie B., 49 Jahre alt. Ca.-cervicis (operabel). Vorgeschichte: Seit dem 16. Jahr regelmäßig menstruiert. 4 Partus. Seit 4 Monaten unregelmäßige Blutungen. An Stelle der Portio und Zervix findet sich ein gut apfelgroßer breiter Tumor. Patientin wird im ganzen 14 Stunden mit Röntgenstrahlen behandelt. Nach zirka 3 Monaten ergibt die vaginale Untersuchung: Der Tumor ist verschwunden, an Stelle der Ulzeration hat sich eine normale Portio und Zervix gebildet, die nur etwas knollig verdickt sind. Operation. Die mikroskopische Untersuchung des exstirpierten Uterus stellt fest: Alveoläres Karzinom; es ist ihm von seiner ganzen Bestrahlung kaum etwas anzumerken. Ausgesprochene Polymorphie der Zellen. Riesenzellen. Einzelne Kerne zeigen besondere Affinität zu den Farbstoffen, nirgends jedoch fehlt die deutlich erkennbare Färbung der Kerne völlig. Als einziges auffalendes Moment würde ich ansprechen, daß man oft in mehreren Gesichtsfeldern der starken Vergrößerung keine Kernteilungsfiguren findet.

Ueberblicken wir noch einmal die mikroskopischen Befunde unserer Fälle, so läßt sich naturgemäß eine gewisse Uebereinstimmung mit den in der Literatur niedergelegten Resultaten nicht verkennen. Im ganzen jedoch ist das Bestrahlungsresultat in den angeführten Fällen kein glänzendes, so daß der Ausspruch van de Veldes (43), daß das Krebsgewebe unter der Radiumwirkung „wie Butter an der Sonne" hinschmelze in Bezug auf die hier geschilderten Tumoren keine Anwendung finden kann. Nur in einem unserer Fälle (Fall 1) ergibt die mikroskopische Untersuchung „nichts Karzinomatöses" und zwar auch hier nur im Uterus selbst, während die Drüsen von karzinomatösem Gewebe erfüllt sind; in zwei anderen Fällen (4 und 6) finden wir zwar deutliche Degenerationserscheinungen, aber von einer völligen Zerstörung des Krebsgewebes kann nicht die Rede sein. In einem anderen Falle (3) wiederum ist nur eine sehr leichte Beeinflussung feststellbar und endlich ist in dem zuletzt angeführten Fall (7) auch nicht eine Spur der Strahlenwirkung nachweisbar. Man muß aber bedenken, daß nach v. Hansemann es keineswegs sicher ist, „daß sich die geschädigten Krebszellen mit verklumpten Kernen und verändertem Protoplasma nicht wieder erholen können", so daß nur diejenigen Fälle als wirklich geheilt anzusehen sind, deren mikroskopische Untersuchung das völlige Fehlen jedes karzinomatösen Gewebes nachweist. Es ist allerdings zu bemerken, daß die mikroskopischen Präparate unserer Fälle die Tiefenwirkung der Strahlen demonstrieren, während die von vielen Autoren mitgeteilten günstigeren Bestrahlungsresultate oft nur an den der Oberfläche des Tumors entstammenden, von der Bestrahlungsquelle direkt beeinflußbaren Probeexzisionen gewonnen sind. Ein weiteres Moment, welches die Strahlentherapie in Mißkredit zu bringen vermag, ist das, daß es nach der Ansicht mehrerer Autoren — von Hansemann, Schottländer, Klein und Dürck — keine von den in der Literatur als Folgen der Strah-

lenwirkung geschilderten Veränderungen gibt, die nicht auch ab und zu bei nicht bestrahlten Karzinomen zu finden ist, daß also die beschriebenen Degenerationsformen nichts Spezifisches an sich haben. Erklären sich doch die verschiedenen Degenerationen in einem Neoplasma malignum auch ohne jede äußere Einwirkung durch die in demselben fortwährend stattfindenden regressiven Vorgänge.

In denjenigen Fällen jedoch, in welchen kurz vor der Bestrahlung durch mikroskopische Untersuchung der Probeexzisionen keine Degenerationsformen im Karzinom festgestellt werden, während solche nach der Bestrahlung des Ca. in großer Ausdehnung sich vorfinden, müssen wir die Veränderungen als Folge der Bestrahlung ansehen. Würden nun die Strahlen eine solche Affinität zu den Krebszellen haben, daß sie nur diese angriffen, ohne das umliegende normale Gewebe zu schädigen, so hätte man in ihnen ein ideales Heilmittel. Dem ist jedoch nicht so. Wenn auch eine gewisse elektive Wirkung auf die Krebszellen nicht zu leugnen ist, so ist sie jedoch keine absolute. Bumm (44) hebt hervor, daß auch das umliegende Bindegewebe einer schleichenden Nekrobiose anheimfällt. Läßt man wiederum kleine Strahlendosen einwirken, so wird zwar das normale Gewebe nicht geschädigt, aber auch das Karzinom nicht in der gewünschten Weise beeinflußt, sondern sein Wachstum wird sogar dadurch noch angeregt, so daß es, wie O. v. Franqué sich ausdrückt, nicht ganz leicht ist, „das schwankende Schifflein des Erfolges zwischen der Skylla des „zu wenig“ und der Charybdis des „zu viel“ hindurchzusteuern.“

Was die primäre Wirkung der Strahlen auf das Karzinomgewebe betrifft, so glauben die einen, daß die Strahlen primär die Epithelzellen angreifen, sie zur Degeneration bringen, während die Bindegewebswucherung ein sekundärer Vorgang sei. Andere wiederum sehen das Primäre in der Bindegewebswucherung, als deren Folgeerscheinung die

Zelldegeneration auftrete. Gegenwärtig ist wohl letztere Meinung zu Gunsten der ersten aufgegeben. Man nimmt an, daß die Strahlen zuerst die Epithelzellen angreifen und zwar nach dem Bergoniéschen Gesetz hauptsächlich die am wenigsten differenzierten.

Die verschiedene Radiosensibilität der verschieden differenzierten Krebszellen hat dazu geführt, nach einem histologisch-morphologischen Kriterium zu suchen, welches uns von vornherein die Bestrahlung des betreffenden Krebses als aussichtsvoll oder nicht angäbe. In diesem Sinne hat Adler (45) eine interessante Zusammenstellung gemacht. Ausgehend von der Idee, daß der verschiedene Reifegrad der Elemente mit einer verschiedenen Reaktion auf die Bestrahlung anworten müsse, stellte Verfasser die an zirka 190 Fällen in seiner Klinik gewonnenen Resultate zusammen, um so in der anatomisch-histologischen Eigenart der Karzinome für den verschieden günstigen Erfolg der Radiumbehandlung eine etwaige Erklärung zu finden. Zunächst stellt Adler fest, daß die hochdifferenzierten Korpuskarzinome, entgegen den biologischen Voraussetzungen, eine außerordentlich günstige Beeinflussung durch Radium aufweisen. Damit soll jedoch die Richtigkeit des biologischen Gesetzes nicht angetastet werden. Er führt vielmehr den günstigen Erfolg bei der Bestrahlung von Korpuskarzinomen darauf zurück, daß bei ihnen das Radium „sozusagen zentral in den Tumor eingeführt wird, und das zu schonende Gewebe in einer größeren Entfernung von der Strahlenquelle liegt". Ein weiteres Moment für die günstige Beeinflußbarkeit der Korpuskarzinome sieht Verfasser in ihrer geringen Tendenz zum Tiefenwachstum. Unser Hauptinteresse gilt jedoch dem zweiten Teil der Adlerschen Arbeit, der ausschließlich mit Collum- und Scheidenkarzinomen sich beschäftigt und auf Grund von rein histologischen Merkmalen ein gewisses Schema für die mit Radium gut oder schlecht beeinflußbaren Karzinome aufzustel-

len sucht. Zu diesem Zwecke teilt Adler die Karzinome in drei Gruppen, in solche mit niederer, mittlerer und höherer Reife, ein. Zu den Karzinomen mit höherer Reife zählt er diejenigen, bei welchen „in den einzelnen Krebsnestern eine Anordnung (Schichtung) der Epithelien angedeutet ist, welche an die regulären Epithelverbände des Mutterbodens erinnern".

Die einzelnen Elemente zeigen sowohl in Bezug auf Protoplasma als auch Kern eine gewisse Gleichmäßigkeit und Aehnlichkeit mit denen des Muttergewebes.

Als mittelreif bezeichnet Verfasser diejefnigen Karzinomformen, die in ihrem Aufbau „keine deutliche Aehnlichkeit mit dem Muttergewebe zeigen". Neben ihren noch gut abgegrenzten Zellen finden sich auch „symplasmatische Formationen". Und endlich wird das Charakteristikum für die Karzinome niederer Reife darin gesehen, daß sie irgendwelche Aehnlichkeit mit dem Muttergewebe nirgends erkennen lassen, d. h. daß ihre Krebszellverbände aus undifferenzierten, kleinen, protoplasmaarmen, bald rundlichen, bald spindligen Elementen bestehen. Zu den Karzinomen niederer Reife gehören auch diejenigen, welche eine hochgradige Zellpolymorphie aufweisen.

Unter Zugrundelegung der eben angegebenen Bezeichnungen für Karzinome höherer, mittlerer und niederer Reife gestalten sich nun die Resultate folgendermaßen: Am ungünstigsten ist das Ergebnis bei den höher differenzierten primär-drüsigen Kollumkarzinomen, von deren Gesamtzahl 14 nicht ein einziges geheilt wurde. Das würde also für die Richtigkeit der biologischen Erfahrungen sprechen. Dagegen findet sich in der Gruppe der primär-soliden Karzinome die größte Beeinflussung bei denjenigen Krebsen, die aus hoch differenzierten Zellen bestehen, während die am wenigsten differenzierten Tumoren in den meisten Fällen unbeeinflußt geblieben sind. Bei den Karzinomen niederer Reife

nämlich konnte Adler nur in zirka $^1/_5$ der Fälle eine günstige Beeinflussung feststellen, dagegen wurden bei den mittelreifen Karzinomen $^2/_3$ der Fälle recht günstig beeinflußt und $^1/_6$ der Fälle konnte sogar als vorläufig geheilt bezeichnet werden. Das beste Resultat weisen die Karzinome mit höherer Reife auf: fast über die Hälfte der Fälle wurde geheilt. Verfasser ist sich nun darüber klar, daß die relativ gute Beeinflußbarkeit der Karzinome höherer Reife nicht auf die hohe Differenzierung ihrer Elemente zurückgeführt werden können, sondern glaubt ein anderes Moment dafür verantwortlich machen zu müssen. Der Hauptfaktor, von dem der Bestrahlungserfolg abhängt, ist nach Adler der Grad der Malignität des Tumors. Je maligner das Wachstum des Karzinoms ist, um so weniger ist letzteres mit Strahlen zu beeinflussen. Nun sind zwar die jungen undifferenzierten Zellen der Karzinome niederer Reife radiosensibler als die reifen ausdifferenzierten Elemente der Karzinome höherer Reife. Erstere haben aber eine „überstürzte Wucherungstendenz". Infolge des geringen „Sensibilitätsintervalls" zwischen Tumor- und Organzelle muß die Bestrahlung, soll das gesunde Gewebe nicht mit geschädigt werden, in dosi refracta mit dazwischen eingeschalteten Pausen vorgenommen werden. Bei dieser Bestrahlungsweise werden natürlich nicht alle Tumorzellen auf einmal vernichtet, sondern die zurückgebliebenen intakten Tumorelemente benutzen die zur Schonung des gesunden Gewebes eingeschalteten Pausen, um sich, entsprechend ihrer „überstürzten Wucherungstendenz" stark zu vermehren. Jede folgende Bestrahlung findet also den Tumor nicht mehr in dem gleichen Zustande, in welchem die vorhergehende ihn verlassen hat. Diese Wucherungstendenz der Karzinome niederer Reife ist es, gegen die die Strahlenwirkung nicht ankämpfen kann. Das Resultat der Bestrahlung ist daher schlecht. Anders steht es mit den Karzinomen höherer Reife. Ihre ausgereiften Elemente sind

zwar weniger radiosensibel, dafür ist aber ihr Wachstum kein überstürztes, sondern ein allmählich und stetig fortschreitends. Daher wird jede auf die Pause folgende Bestrahlung den Tumor nicht wesentlich weiter gewuchert vorfinden, und schließlich wird es der sich summierenden Wirkung der Strahlen gelingen, ihn vollständig zu zerstören. Es kommt also bei der Strahlenbehandlung nicht auf den Grad der Reife des Tumors an, sondern auf sein mehr oder weniger rasches Wachstum.

Die Art der Propagation des Krebses läßt nach Adler gleichfalls auf den Grad der Malignität schließen: die lymphatisch propagierten Karzinome sind maligner und daher der Strahlenwirkung weniger zugänglich als die plexiform wuchernden. Ebenso spielt die Menge des Bindegewebes und der Gefäße eine Rolle. Die bindegewebsreichen und gefäßarmen Tumoren sind durch Strahlen leichter zu beeinflussen, als die Karzinome mit spärlichem Bindegewebe und reichlicher Vaskularisation. Auf Grund dieser Erwägungen stellt Adler folgende Grundsätze auf:

1. Karzinome niederster und niederer Reife sind prinzipiell von der Bestrahlung auszuschließen,

2. Karzinome mit lymphatischer Propagation reagieren wesentlich schlechter auf die Radiumbehandlung als plexiform wuchernde,

3. die reich vaskularisierten und bindegewebsarmen Tumoren sind für die Radiumbehandlung weniger geeignet.

Die Mitteilungen Adlers sind von großem Interesse und verdienen in gebührender Weise berücksichtigt zu werden. Die Richtigkeit seiner Angaben wird an weiteren Statistiken nachzuprüfen sein. Immerhin ist zu hoffen, daß es durch systematische histologische Untersuchungen gelingen wird, in das Geheimnis der Strahlenwirkung einzudringen und so die Radiotherapie auf eine festere Basis zu stellen.

Zum Schluß gestatte ich mir, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Franz für die gütige Ueberlassung dieses Themas, sowie Herrn Oberarzt Dr. Bracht für freundliche Anleitung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur

1. **Butcher**, Ueber die Grundlage der Röntgen- und Radiumtherapie, Strahlentherapie 1913 Bd. 2 H. 2.
2. **Bordier**, Verhandlung des 4. Internat. Kongresses für Physiotherapie. Zitiert nach Rost, Strahlentherapie 1915 Bd. 6.
3. **Weinbrenner**, Freie Vereinigung mitteldeutscher Gynaekologen. Zit. nach Zentralbl. f. Gyn. 1914 Nr. 1.
4. **Wickham**, Die durch Strahlen hervorgerufenen histologischen Gewebsveränderungen, Strahlentherapie 1913 Bd.3 H. 1.
5. **Paul Lazarus**, Berl. klin. Wochenschrift 1914 Nr. 2.
6. **Schwarz**, Zitiert nach Fromme, Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie Bd. 79.
7. **Werner**, Radiotherapie der Geschwülste, 4. internat. Kongreß für Physiotherapie, Berlin 1913, zitiert nach Zentralblatt f. Gyn. 1913 Nr. 17.
8. **Müller**, Die Krebskrankheit und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen und hoch frequenter Elektrizität bzw. Diathermie, Strahlentherapie 1913 Bd. 2 H. 1.
9. **O. Hertwig**, Zur Radiumbiologie. Naturwissenschaften. Jahrgang 1913 H. 37.
10. **Heinecke**, Ueber die allgemeine Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie Bd, 79.
11. **Georg Fromme**, Ueber die allgemeine Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie Bd. 79.
12. **Gudzent** u. **Levy**, Vergleichende histologische Untersuchungen über die Wirkung von α-, β- und γ-Strahlen. Strahlentherapie 1917 Bd. 8.
13. **Schiffmann**, Ueber die Ovarialveränderungen nach Radium- und Mesothorbestrahlung. Zentralbl. f. Gyn. 1914 S. 760.

14. **Levant** u. **Lecassagne**, Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Ovarien. Zitiert nach Zentralbl. f. Gyn. 1914 S. 670.
15. **Halberstädter**, Berl. Klin. Wochenschr. 1905 Nr. 3.
16. **Albers-Schoenberg**, M. med. Wochenschr. 1903 Nr. 43.
17. **Simmonds**, Die biologische Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den Hoden. Zentralbl. f. Gyn. 1914 S. 716.
18 **Rost** u. **Krüger**, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Thorium X auf die Keimdrüse des Kaninchens. Strahlentherapie 1914 S. 382.
19. **Heineke**, Mitt. Grenzgebiete 1904 Bd. 14.
20. **Helber** u. **Linser**, M. med. Wochenschr. 1905 Nr. 15. Deutsches Archiv 83.
21. **Jagic**, Berl. Klin. Wochenschr. 1911 Nr. 27.
22. **Bouchard**, **Curie** u. **Balthazard**, Zitiert nach Gudzent. Strahlentherapie 1913 Bd. 2, 5. 472.
23. **Treber**, Veränderungen des Blutes nach Aktinotherapie. Strahlentherapie 1915 Bd. 6.
24. **Wöhler**, Diss. Jena 1908.
25. **Gudzent**, Einwirkung von Strahlen und radioaktiven Substanzen auf das Blut. Strahlentherapie 1913 Bd. 2 H. 2.
26. **Arnold**, Ueber Blutveränderungen bei der Tiefenbestrahlung maligner Tumoren. M. med. Wochenschr. 1916 Nr. 5.
27. **Schweitzer**, Veränderungen am Blute nach Mesothoriumbestrahlung. M. med. Wochenschr. 1916 Nr. 10.
28. **Nürnberger**, Klinische Blutuntersuchungen bei der gynaekologischen Tiefentherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1915 Nr. 24 und 25.
29. **Soper**, Zeitschrift für exp. Path. und Therapie Bd. 16.
30. **Krause** u. **Ziegler**, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen Bd. 8.
31. **Heimann**, Die Bewertung des Blutbildes nach Bestrahlung beim Uteruskarzinom. D. m. Wochenschr. 1916 Nr. 49.
32. **Kolde** u. **Martens**, Untersuchungen über das Verhalten des Blutes,

besonders der roten Blutkörperchen nach Mesothorbestrahlung. Strahlentherapie Bd. 5.

33. **Brill** u. **Zechner**, Berl. Klin. Wochenschr. 1912 Nr. 27.
34. **Bergonié** u. **Tribondeau**, Zitiert nach Zentralblatt für Gynaekologie 1913 Nr. 32 S. 1207.
35. **v. Hansemann**, Berl. Klin. Wochenschr. 1914 Nr. 23.
36. **Hirsch**, Zentralbl. f. Gynaekologie 1916 S. 997.
37. **Wickham**, Strahlentherapie Bd. 3 H. 1.
38. **Ritter** u. **Lewandowski**, Untersuchung zur Wirkung der Röntgenstrahlen auf Karzinomzellen an einem Fall von Hautkarzinomatose. Strahlentherapie 1914 Bd. 4 S. 412.
39. **Haendly**, Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1914 Nr. 12.
40. **Klein** u. **Dürck**, Strahlentherapie 1917 S. 166.
41. **O. v. Franqué**, Ueber den gegenwärtigen Stand der Strahlenbehandlung. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie Bd. 79.
42. **Aschheim** u. **Meidner**, Erfolge mit intensiver Mesothorbestrahlung bei gynaekologischen Karzinomen. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie Bd. 77.
43. **Van de Velde**, Strahlenbehandlung in der Gynaekologie. Zentralbl. f. Gyn. 1915 Nr. 19.
44. **Bumm**, Berl. Klin. Wochenschr. 1914 Nr. 5.
45. **Adler**, Morphologische Kennzeichen für die Radiumempfänglichkeit der Karzinome des weiblichen Genitales. Zentralbl. f. Gyn. 1916 Nr. 33.

Lebenslauf.

Ich, Bernhard Brecher, bin am 9. März 1885 zu Kikol (Polen) geboren, jüdischer Religion. Im Winter 1909 erhielt ich am Sophien-Gymnasium zu Berlin, welches ich von der Untersekunda ab besuchte, das Zeugnis der Reife. Ich studierte darauf an der Berliner Universität Medizin, bestand im Februar 1913 die ärztliche Vorprüfung und im Wintersemester 1916 die ärztliche Prüfung vor der Prüfungskommission zu Berlin. Das praktische Jahr habe ich am städtischen Krankenhaus für Geburtshilfe zu Charlottenburg, sowie an der I. und II. medizinischen Poliklinik der Charité absolviert.